Lane Medical Library 1932

Über den Einfluß injizierbarer Leberextrakte und einzelner in ihnen enthaltener Aminosäuren auf den Blutzucker von Mensch und Tier

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der
Hessischen Ludwigsuniversität
zu Gießen

vorgelegt von

Andreas Lucius

aus Echzell

Gießen 1932

Brühl'sche Universitäts-Buch- und Steindruckerei, R. Lange, Gießen

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität Gießen.
Referent: Privatdozent Dr. H. E. Büttner.

Minot und Murphy sahen in der perniziösen Anämie eine primäre Erkrankung des Knochenmarks und nahmen an, daß es sich bei der 1926 von ihnen veröffentlichten Lebertherapie um die Substitution eines Stoffes handle, der das Knochenmark zur Blutbildung anregt und der bei der perniziösen Anämie fehlt. Schon diese beiden Forscher suchten die wirksame Substanz der Leber zu extrahieren: Sie stellten ein Extrakt her, das in Alkohol löslich, ätherunlöslich und frei von Kohlehydraten, Lipoiden und Lezithin war. Nach ihrem Vorgang wurden in der Folgezeit eine ganze Reihe von Leberextrakten hergestellt, denen diese Eigenschaften gemeinsam sind.

Die Suche nach einer besseren Form der Leberdarreichung ist verständlich, denn das Leberessen war mit Schwierigkeiten verbunden. Man braucht nur an die verminderte Appetenz der Perniziosakranken zu denken, ganz abgesehen von dem häufig sich einstellenden Ekel vor dem Lebergeschmack. So bedeuteten die peroralen Extrakte immerhin eine Verminderung des Volumens der zu genießenden Substanz, also einen großen Fortschritt. Aber auch ihnen haften noch viele Nachteile an, sie sind teuer und schmecken größtenteils scheußlich. Vor allem aber ist jede perorale Therapie bei der perniziösen Anämie **unzuverlässig:** Die Resorptionsverhältnisse sind durch die Achylia gastrica verändert und unter pathologischen Verhältnissen im Magendarmkanal ist eine exakte Dosierung unmöglich.

Nach Vorgang von Beckmann, Brauer, Reinitz und Rohacek stellte 1930 Gänßlen[1]) ein **injizierbares** Leberextrakt her, das allen Anforderungen der Lebertherapie entsprach. Das injizierbare Leberextrakt ist nach Gänßlens Angaben so gewonnen: Leber von gesundem Schlachtvieh wurde fein zerkleinert und unter hohem Druck ausgepreßt. Der Preßsaft wurde von Eiweiß befreit. Das so gewonnene Filtrat lieferte den injizierbaren Extrakt.

Es stellte sich heraus, daß bei parenteraler Verabreichung der Leber ein Bruchteil des seither an Lebersubstanz gegebenen Quantums zur gleichen Wirkung genügte. Die von Gänßlen

angegebene Tagesdosis betrug 2 ccm seines Extraktes, das sind etwa 5 g Frischleber, während von den bisherigen peroralen Leberpräparaten ein Äquivalent von 300—600 g Frischleber gegeben werden mußte. Daraus ist zu schließen, daß bei der peroralen Lebertherapie die wirksame Substanz nicht voll ausgenutzt wird. Dies ist als Folge der pathologischen Magendarmverhältnisse leicht zu verstehen. Die wirksame Substanz wird dadurch vielleicht verändert oder nur in geringer Menge resorbiert.

Die klinischen Erfolge der Injektionstherapie sind nach Gänßlen nicht nur gut, sondern sogar teilweise besser als bei den andern Methoden der Anämiebekämpfung. In allerneuester Zeit mehren sich die Stimmen, die für völliges Verlassen der peroralen Lebertherapie zugunsten der injizierbaren Leberextrakte plädieren.

Während man so die Therapie der Anämien mit Lebersubstanz denkbar vereinfacht hat, blieb immer noch die Frage zu lösen, wie denn eigentlich die Wirkungsweise der Lebertherapie ist, auf welchen antianämisch wirksamen Komponenten die Erfolge beruhen: die Frage nach den antianämisch wirksamen Substanzen der Leber. In dieser Beziehung ist heute etwas mehr Klarheit, dank den Forschungen von Fontès und Thivolle[2]). Auf ihre teilweise recht komplizierten Gedankengänge und Versuche müssen wir hier etwas näher eingehen.

Anämien sind der Ausdruck für mangelhaften Aufbau von Hämoglobin. Das Hämoglobin muß im Körper synthetisiert werden aus seinen beiden Komponenten Hämatin und Globin. Der Körper kann aber auch diese beiden Komponenten nicht als solche zum Hämoglobinaufbau verwerten, sondern stellt sein Hämoglobin arteigen her, und zwar aus den Bausteinen des Hämatins und des Globins. Solche Bausteine sind das Tryptophan und das Histidin. Diese beiden Aminosäuren können nicht im Körper gebildet werden, sie müssen unbedingt in der Nahrung enthalten sein, ihr Fehlen in der Nahrung machte bei Versuchstieren eine erhebliche Herabsetzung des Hämoglobingehaltes im Blut. Umgekehrt trat bei andern Tieren nach Injektion von Histidin und Tryptophan eine Vermehrung der roten Blutkörperchen auf, die manchmal das Doppelte erreichten.

Bei weiteren Versuchen wurde die Wirkung der beiden Aminosäuren im einzelnen untersucht. Fontès und Thivolle fanden dabei, daß Histidin allein die Zahl der roten Blutkörperchen nicht beeinflußt, während es den Hämoglobingehalt des Blutes zwar stark steigert, aber nur vorübergehend. Tryptophan allein erhöht die Zahl der Erythrozyten und macht eine langsam einsetzende und andauernde Steigerung des Hämoglobingehaltes des Blutes. Ein Gemisch von Tryptophan und Histidin vereinigt die beiden Wir-

kungen. Fontès und Thivolle gaben Tryptophan und Histidin in einem Mengenverhältnis, das dem Verhältnis der Molekulargewichte der beiden Aminosäuren entsprach. Das günstigste Verhältnis ist: ein Teil Tryptophan zu zwei Teilen Histidin. Die zum Blutaufbau notwendige Menge wurde errechnet. Das von den beiden Franzosen verwandte Gemisch der Aminosäuren ist jetzt unter dem Namen „Hemostra" im Handel. Hemostra ist eine Injektionslösung, die im Kubikzentimeter 0,02 g Tryptophan und 0,04 g Histidin enthält.

Versuche mit anderen Aminosäuren ergaben, daß sie keinen sichtbaren Einfluß auf die Blutbildung haben. Es ist dies insofern interessant, als gerade andere Aminosäuren wesentlich größeren Anteil haben an dem Aufbau des Globinmoleküls. Leuzin, Lysin und Phenylalanin, drei Hauptbestandteile des Hämoglobins, wirken **nicht** antianämisch.

Fontès und Thivolle glauben also, daß das Tryptophan und das Histidin die wirksamen Bestandteile der Leber sind. Sie nehmen an, daß bei der perniziösen Anämie diese beiden Stoffe infolge der Achylie und anderer pathologischer Verdauungsverhältnisse nicht oder nur unvollständig resorbiert werden.

Über die klinischen Erfolge anderer Autoren bei der Therapie mit Aminosäuren berichten wir im 2. Teil unserer Arbeit. Die beiden Forscher glauben in einer ganzen Reihe von Anämien genau dieselben Erfolge gesehen zu haben, wie bei der Lebertherapie. Neben der Verbesserung des Blutbildes fanden sie auch alle anderen günstigen Erscheinungen, die im Verlauf der Lebertherapie aufzutreten pflegen: Zunahme des Appetits, starke Gewichtszunahme und Hebung des Allgemeinbefindens.

Im Verlauf ihrer Untersuchungen über die wirksame Substanz der Leber kontrollierten Fontès und Thivolle auch den Aminosäurengehalt der üblichen Leberpräparate und fanden, daß die Leberpräparate desto mehr antianämisch wirksam sind, je mehr Tryptophan und Histidin sie enthalten. Insbesondere stellten sie fest, daß inaktive Präparate kein oder wenig Tryptophan enthalten. Untersuchnugen von Büttner, auf die wir noch zu sprechen kommen, zeigen ähnliche Resultate.

Es kann also als erwiesen betrachtet werden, daß wir in den beiden Aminosäuren Tryptophan und Histidin Stoffe besitzen, die in gewisser Weise antianämisch wirken.

Alle bisherigen Feststellungen waren zur Einführung nötig, und wir werden im theoretischen Teil auf sie zurückgreifen müssen. Jetzt sei zunächst über die Ergebnisse der bisherigen Forschung berichtet, soweit sie unser engeres Gebiet berühren.

Schon Gänßlen[1]) fand, daß das von ihm entdeckte injizierbare Leberpräparat den Blutzucker steigerte.

Büttner[3]) hat nun in der letzten Zeit eingehend die Frage der Blutzuckersteigerung nach Leberverabreichung untersucht. Er fand in einer ganzen Reihe von Versuchen ebenso wie Gänßlen eine deutliche Steigerung. In verschiedenen Versuchsreihen kontrollierte er einerseits den Blutzuckerspiegel nach Verabreichung eines Leberpräparates allein, andererseits gab er neben dem Leberpräparat Lävulose. Büttner stellte fest, daß schon nach Verabreichung der injizierbaren Leberextrakte allein Blutzuckersteigerungen eintraten, daß aber diese Steigerung bei gleichzeitiger Lävuloseabgabe noch viel mehr ins Auge fiel. Bei diesen Lävuloseversuchen ging Büttner so vor, daß er am ersten Tage eine übliche Lävulose-Belastung der Leber vornahm. Er gab 2 g Lävulose pro Kilogramm Körpergewicht und beobachtete danach den Blutzuckerspiegel in 3 Stunden. Die normale Leber reagiert auf Lävulosegabe mit Mobilisierung von Glykogen und einer Steigerung des Blutzuckers um maximal 30 mg %. Am zweiten Tage gab Büttner mit derselben Menge Lävulose zusammen ein Leberpräparat: dann wurde die Blutzuckersteigerung bedeutend größer als am Vortag. Dieselbe Versuchsanordnung benutzten wir bei unseren Versuchsreihen.

Allgemeines und Versuchsanordnung.

Unsere Aufgabe war es zunächst, die blutzuckersteigernde Wirkung der Leberpräparate im Tierversuch zu prüfen. Die Versuche, zu denen ausschließlich Kaninchen verwendet wurden, waren folgendermaßen angeordnet:

Die Tiere blieben zunächst mindestens 24 Stunden nüchtern, damit jeder Einfluß der Nahrung auf den Zuckergehalt des Blutes ausgeschaltet war. Am ersten Tag wurde eine „Nüchternblutzuckerkurve" aufgestellt: es wurden in bestimmten Zeitabständen Blutentnahmen gemacht. Es zeigte sich dabei, wie schon bekannt, daß die Kaninchen nüchtern beträchtliche Schwankungen des Blutzuckergehaltes aufweisen. Bald ergab sich bei den so gewonnenen Nüchternkurven ein stetiger Abfall, bald im Beginn ein kleiner Anstieg, kurz, wechselnde Kurvenbilder. Wegen dieser Schwankungen führten wir auch die Untersuchungen an beiden Tagen zur selben Tageszeit aus.

Es wurde jedesmal der Blutzuckerspiegel 3 Stunden lang beobachtet. Während dieser drei Stunden wurden 5 Bestimmungen gemacht: zuerst die Ausgangsbestimmung, dann Blutentnahmen nach einer halben, nach einer, nach zwei und nach drei Stunden.

Der zweite Tag war der eigentliche Versuchstag. Zur selben Tageszeit wie am Vortag wurde nach einer Nüchternblutentnahme das Präparat gegeben und nun in denselben Zeitabständen nach Verabreichung wie am Tag vorher der Blutzucker bestimmt. Die Häufigkeit der Bestimmungen erwies sich als ausreichend: die Wirkung zeigte sich, sofern sie eintrat, am stärksten nach einer halben oder einer Stunde und in der Regel war nach zwei Stunden der Ausgangswert erreicht.

Durch dieses Versuchsschema konnten wir also zwei unter völlig gleichen Bedingungen gewonnene Kurven einander gegenüberstellen und hatten trotz der Labilität des Blutzuckerspiegels des Kaninchens brauchbare Vergleichswerte.

Zur Blutzuckerbestimmung wurde die Methode von Hagedorn-Jensen benutzt.

Bevor wir nun auf die Einwirkung der Leberpräparate auf den Blutzucker eingehen, soll noch einiges Prinzipielle zu den Nüchternkurven bemerkt werden. Im allgemeinen war die Tendenz des Blutzuckerspiegels bei den Nüchtern-Versuchen fallend. Wir rechneten deshalb jede Steigerung über 14 mg% als außerhalb der normalen Schwankungsbreite einschließlich Fehlerquellen liegend. Eine große Anzahl von Nüchternkurven zeigt, wie schon erwähnt, einen Blutzuckerabfall. Dies ist nicht weiter verwunderlich bei Tieren, die sich so lange im Hungerzustand befanden.

Als injizierbares Leberpräparat wurde „Hepatopson pro injectione" verwendet. Es enthält nach den Angaben der Herstellerfirma in einem Kubikzentimeter ein Äquivalent von 10 g Frischleber. Das Präparat ist bereits klinisch geprüft und besonders bei perniziöser Anämie als gut wirksam gefunden worden. Man gibt bei Perniziosa täglich 2—3 ccm. Den Versuchstieren wurde es intramuskulär gegeben.

1. Versuche mit Hepatopson allein.

Nunmehr soll der Bericht über unsere erste Versuchsreihe folgen: Die Einwirkung eines injizierbaren Leberextraktes auf den Kohlehydratstoffwechsel des Kaninchens. Zuerst sollen die Ergebnisse in Tabellenform folgen. In der Tabelle ist über dem Querstrich der Nüchternversuch angegeben, unter dem Querstrich dann der eigentliche Versuch. Die erste Bestimmung ist beidemale der Ausgangswert, beim eigentlichen Versuch bedeutet sie die Nüchternentnahme. Die zweite Zahl gibt den Blutzuckerwert nach einer halben, die dritte nach einer, die vierte nach zwei, die fünfte nach drei Stunden an. Der Blutzuckerwert ist in Milligramm-Prozenten angegeben.

Tabelle I.

		30	60	120	180	Minuten
1.	95	97	105	111	110	
	120	161	140	137	152	1 ccm Hepatopson
2.	133	137	119	126	118	
	101	142	121	145	92	1 ccm Hepatopson
3.	88	99	85	86	97	
	116	140	133	140	98	1 ccm Hepatopson
4.	103	105	107	91	105	
	74	107	118	114	84	2 ccm Hepatopson
5.	119	132	133	91		
	102	107	109	104		2 ccm Hepatopson
6.	142	120	100	86		
	139	164	146	101		1 ccm Hepatopson
7.	91	110	107	93	93	
	96	114	102	105	95	2 ccm Hepatopson
8.	90	81	74	76	85	
	77	103	82	100	105	1 ccm Hepatopson
9.	111	104	95	113	100	
	96	114	107	94	89	1 ccm Hepatopson
10.	120	124	120	120	90	
	96	121	128	121	100	1 ccm Hepatopson
	Injektion					

Die Tabelle zeigt folgendes: Von 10 Versuchen zeigen 7 eine völlig eindeutige Steigerung. Die Steigerung war nie sehr groß, die stärkste betrug 44 mg% (Versuch 2 und 4). Bei den sieben Versuchen mit eindeutiger Steigerung beträgt diese im Mittel 34 mg%. Dabei ist angenommen, daß die drei übrigen Versuche ausscheiden, weil die Versuchstiere aus diesem oder jenem Grunde nicht auf das Präparat reagierten, oder weil Fehler in der Versuchsanordnung vorlagen. Wenn aber alle 10 Versuche zusammengerechnet werden, so beträgt die durchschnittliche Steigerung noch 28,1 mg%.

Von den 3 Versuchen ohne deutliche Steigerung (Nr. 5, 7 und 9) scheidet als völlig negativ nur **einer** aus, nämlich Nr. 5. Hier liegt der höchst erreichte Wert (109 mg%) noch innerhalb

der Fehlerquellen. Versuche Nr. 7 und 9 dagegen zeigen immerhin Steigerungen von je 18 mg%, die also an der Grenze dessen liegen, was beim Kaninchen eben noch als durch die Labilität des Blutzuckerspiegels bedingt anzusehen ist. Jedoch konnten diese beiden Versuche nicht als deutliche Steigerungen angesehen werden, da beide Nüchternkurven ähnliche Schwankungen aufweisen. Andererseits sind aber alle drei Versuche auch nicht als gegen Steigerung sprechend anzusehen, weil bei keinem eine Senkung auftrat und das Fehlen einer Senkung bedeutet insofern etwas, als bei einer ganzen Reihe von Nüchternkurven, wie oben erwähnt, ein stetiger Abfall zu sehen war.

7 Versuchstiere erhielten je einen Kubikzentimeter, 3 je 2 ccm Hepatopson. Die Dosis ist offenbar ohne Bedeutung für die Höhe der Steigerung. Gerade bei den 3 Versuchstieren, die 2 ccm Hepatopson erhielten, befinden sich 2 von den 3, die keinen Anstieg zeigten, und zwar Nr. 5 und 7. (Tier Nr. 5 reagierte gar nicht, Tier Nr. 7 mit undeutlicher Steigerung um 18 mg%). Dagegen reagierte ein Tier, dem 2 ccm gegeben wurden, Nr. 4, mit einer außergewöhnlich großen Steigerung um 44 mg%. Die Feststellung, daß die Größe der Dosis für die Höhe der Steigerung einerlei ist, ist von bedeutendem theoretischem Interesse. Wir werden darauf nach Bericht über die Versuche zurückkommen.

Die höchsten Anstiege zeigen Versuch Nr. 2 und 4 mit jeweils einer Steigerung um 44 mg%. Bei beiden trat der höchste Blutzuckerwert nicht wie gewöhnlich nach einer halben Stunde in Erscheinung, sondern später, bei dem 2. Tier nach 2 Stunden, bei dem 4. nach einer Stunde. Eine solche „verzögerte Wirkung" fanden wir auch im Versuch Nr. 10. Eine einleuchtende Erklärung dafür fehlt.

Zusammenfassung: Hepatopson steigert den Blutzucker des Kaninchens. Die Blutzuckersteigerung tritt in der Regel bei parenteraler Verabreichung nach einer halben Stunde auf und ist nach 2—3 Stunden wieder abgeklungen.

Die Ergebnisse entsprechen im wesentlichen dem, was Büttner am Menschen fand. Allerdings scheint die Reaktion des Kaninchens auf Leberpräparate keine so prompte und nicht so intensiv wie beim Menschen zu sein. Blutzuckersteigerungen um 60 mg%, wie sie am Menschen auftraten, fanden wir beim Kaninchen nicht. Ob es sich dabei einfach um eine trägere Reaktion des Stallkaninchens wegen seines trägen Stoffwechsels handelt oder um einen andern Grund, ist nicht zu entscheiden. Zu denken wäre daran, daß beim Kaninchen eine geringere Wirkung eintritt, weil das Leberpräparat von bestimmten Tierarten stammt, deren Lebersubstanz in irgendeiner Weise auf den Menschen stärker wirkt.

Aus der ersten Versuchsreihe ist einer der Versuche in Kurvenform im Anhang gezeigt. Aus den 10 Kurven ist eine typische ausgewählt. Zur raschen Beurteilung der Versuche sind die Kurven besonders geeignet. Die Nüchternkurve ist gestrichelt, die Haupt- (Versuchs-) Kurve ausgezeichnet. So entsteht eine gute Vorstellung von ihrem Verhältnis zueinander (Kurve I).

2. Versuche mit Hepatopson und Lävulose.

Die zweite Versuchsreihe sollte die von Büttner gefundene Tatsache, daß bei Verabreichung von Lävulose die Wirkung der Leberpräparate eine gesteigerte ist, durch Kaninchenversuche nachprüfen.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche, wie die Büttners: dreistündige Beobachtung zur gleichen Tageszeit an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Am ersten Tag wurde nur Lävulose gegeben, und zwar 2 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die danach auftretende Steigerung bildete hier sozusagen die Nüchternkurve. Am nächsten Tag wurde in gleicher Menge Lävulose gegeben, dazu 2 ccm Hepatopson.

Büttner fand am Menschen dabei eindeutigere Resultate, als sie am Kaninchen zu finden waren. Am Menschen trat mit Hepatopson eine deutlich höhere Blutzuckersteigerung ein als mit Lävulose allein.

Es wurden nur 4 Kaninchenversuche gemacht, da ja die Versuchsreihe I die Tatsache der Blutzuckersteigerung durch Hepatopson schon erwiesen hatte. Die vier Versuche sollen zunächst in Tabellenform folgen:

1.	127	152	121	120	125	2 g/kg Lävulose
	102	152	139	107	110	2 g/kg Lävulose + 2 ccm Hepatopson
2.	132	147	166	127	129	2 g/kg Lävulose
	112	152	148	110	152	2 g/kg Lävulose + 2 ccm Hepatopson
3.	83	144	148	98	98	3 g/kg Lävulose
	137	125	162	138	99	3 g/kg Lävulose + 2 ccm Hepatopson
4.	91	148	167	101	110	2 g/kg Lävulose
	97	132	143	136	114	2 g/kg Lävulose + 2 ccm Hepatopson

Injektion und Gabe

Aus der Tabelle II ist zu sehen, daß nur einer von den 4 Versuchen ein den Versuchen Büttners ähnliches Resultat zeigte. Dies ist der Versuch Nr. 1. Allerdings erscheint hier das Resultat

nicht auf den ersten Blick, denn die Steigerung ging, absolut genommen, mit und ohne Hepatopson zur gleichen Höhe. Aber der Nüchternwert war am 2. Tag (mit Hepatopson) nur 102 mg%, so daß bei einer Steigerung auf 152 mg% eine Differenz von 50 mg% resultiert, gegenüber einer solchen um 25 mg% ohne das Leberpräparat. Ein dieser ersten Kurve entsprechendes Ergebnis fand Büttner am Menschen in einer ganzen Reihe von Fällen.

Der Versuch Nr. 2 zeigt nur eine undeutlich höhere Steigerung: es tritt eine „verzögerte Wirkung" auf, eine nochmalige Steigerung 3 Stunden nach der Gabe. Dabei ist es möglich, daß der Gipfel der Kurve noch später lag und nicht erfaßt wurde. Auch in Versuch 2 ist die Steigerung mit Hepatopson größer, aber die Differenz liegt noch innerhalb der für den Kaninchenversuch geltenden Fehlerquellen.

Dagegen zeigen die Versuche 3 und 4 ganz andere Ergebnisse. In beiden Versuchen ist die Steigerung mit Lävulose allein **größer** als mit Hepatopson. Beim Versuch 3 wurde **3** g/kg Lävulose gegeben. Darauf reagierte das Tier am ersten Tag mit einer sehr beträchtlichen Steigerung (65 mg%), der gegenüber die am nächsten Tag mit Hepatopson gewonnene Kurve einen recht geringen Anstieg (25 mg%) aufweist. Versuch Nr. 4 sieht ähnlich aus: am ersten Tag eine Steigerung um 76, am 2. Tag eine solche um 46 mg%. Auf Grund der ersten Versuchsreihe mit Hepatopson allein dürfen aber diese beiden Versuche nicht als Gegenbeweis gegen die blutzuckersteigernde Wirkung der Leberpräparate angesehen werden. Wir werden darauf zurückkommen, wenn wir auf unsere Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Leberpräparate zu sprechen kommen.

Zusammenfassend ist zu den Lävulose-Hepatopsonversuchen zu sagen, daß die dabei erwarteten größeren Steigerungen am Kaninchen nicht eintraten. Unter 4 Versuchen fand sich **eine** deutliche Steigerung, einmal war die Steigerung undeutlich und zweimal trat sogar ohne Hepatopson nach Lävulosegabe eine größere Steigerung ein.

3. Kaninchenversuche mit Hemostra.

Der dritte Teil unserer Versuche erstreckte sich auf die Wirkung der oben erwähnten antianämisch wirksamen Aminosäuren auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens.

Hier muß erwähnt werden, daß kürzlich Basiliou und Zell[4]) an Kaninchen durch Verabreichung von Aminosäuren Blutzuckersteigerungen hervorriefen. Es handelte sich bei ihnen um die Erfassung der Wirkung der Aminosäuren auf den Sympathikus.

Diesen Versuchen kommt aber für unsere Fragestellung kaum eine Bedeutung zu, da sie unter ganz anderen Bedingungen vor sich gingen. Basiliou und Zell verabreichten ihren Versuchstieren Glykokoll und glutaminsaures Natrium, und zwar gaben sie 2,5 g Glykokoll pro Kilogramm Körpergewicht. Das bedeutete eine schwere Vergiftung der Tiere. Schon darin unterschieden sich unsere Versuche: Von uns wurden Aminosäuren nur in ganz kleinen Dosen gegeben. Außerdem schieden für uns die von den beiden Forschern benutzten Aminosäuren Glykokoll und das glutaminsaure Natrium aus, weil sie nicht antianämisch wirken. Fontès und Thivolle (l. c.) fanden von den verschiedensten Aminosäuren allein das Tryptophan und das Histidin als antianämisch wirksam. Unsere Aufgabe war also klar umrissen: es handelte sich uns darum, die Wirkung dieser antianämisch wirksamen Animosäuren in antianämisch wirksamer Dosis auf den Blutzuckerspiegel zu erfassen, um daraus eventuell Schlüsse auf die Art der Wirkung der Leberpräparate zu ziehen.

Den Kaninchen wurde das oben erwähnte Präparat Hemostra gegeben. Für die Therapie der perniziösen Anämie sind 1—2 Ampullen zu 5 ccm täglich vorgeschrieben. Analog der Dosis in Versuchsreihe I wurde den Kaninchen die Hälfte der Tagesdosis des Menschen gegeben. Die höchste Dose waren 5 ccm. Das war entsprechend der Zusammensetzung des Präparates 0,1 g Tryptophan und 0,2 g Histidin, also ein geringer Bruchteil von der Dosis, die Basiliou und Zell ihren Versuchstieren verabreichten. Auch hier galt das zweitägige Versuchsschema: am ersten Tag Nüchternkurve, am zweiten Tag Beobachtung zur selben Zeit nach Gabe von Hemostra.

Die Blutzuckersteigerung ist nach Hemostra längst nicht so deutlich und viel unregelmäßiger als nach Hepatopson. Das zeigt die

Tabelle III.

Nüchtern		30	60	120	180	Minuten nach Injektion
1.	86	102	90	86	88	nüchtern
	83	111	74	76	81	2 ccm Hemostra
2.	85	92	88	95	95	nüchtern
	90	129	107	113	95	2 ccm Hemostra
3.	109	102	102	89	88	nüchtern
	100	154	134	100	90	2 ccm Hemostra
4.	111	116	102	89	79	nüchtern
	136	145	113	107	104	1 ccm Hemostra

Nüchtern		30	60	120	180	Minuten nach Injektion
5.	105	97	95	79	91	nüchtern
	118	142	111	116	102	3 ccm Hemostra
6.	79	86	89	88	86	nüchtern
	116	100	84	152	95	2 ccm Hemostra
7.	91	97	107	110	124	nüchtern
	102	129	109	100	97	4 ccm Hemostra
8.	114	93	89	94	87	nüchtern
	116	120	118	107	107	5 ccm Hemostra
9.						
	120	107	91	91	93	2 ccm Hemostra
10.	107	86	90	88	86	nüchtern
	105 ▼ Injektion	114	109	98	120	2,5 ccm Hemostra

Unter 10 Versuchen fanden sich also 4 Steigerungen, 3 undeutliche Steigerungen, und dreimal war keine Wirkung zu sehen.

Auch bei Hemostra ist offenbar die Dosis für die Höhe des Anstiegs, wenn er eintritt, ohne Bedeutung, zumindest geht die Höhe des Anstiegs nicht der Höhe der Dosis parallel. Bei den 4 Versuchen mit deutlicher Steigerung wurden zweimal je 2 ccm, einmal 3 ccm und einmal 4 ccm gegeben. Von den Tieren, die gar nicht reagierten, bekam eines 5 ccm, eines 2 ccm und eines 1 ccm. Es ist natürlich möglich, daß 1 ccm noch unter der Reizschwelle liegt, 5 ccm dagegen schon toxisch wirken, es erscheint dies aber unwahrscheinlich, denn einmal trat nach 4 ccm auch eine deutliche Steigerung ein.

Das Gesamtbild der Wirkung des Aminosäurenpräparats Hemostra ist ein viel bunteres als das der Hepatopsonwirkung. Es muß hier deshalb eine Besprechung der einzelnen Versuche folgen.

Vorher mag noch gesagt werden, daß nach Hemostra in mehreren Versuchen auch ein Blutzucker**abfall** zu beobachten war, was in der ersten Versuchsreihe mit Hepatopson nie der Fall war. Schon daraus ist die unsichere Wirkung zu sehen.

Bei den Versuchen 2, 3, 5 und 7, die eine einwandfreie Steigerung aufweisen, liegt der Gipfel der Kurve wieder in der ersten halben Stunde. Die Steigerungen sind verschieden hoch: einmal (Versuch 3) wurde eine Steigerung um 54 mg% erreicht, also eine recht beträchtliche, wie wir sie nach Hepatopson nie sahen.

Bei den andern Versuchen mit deutlicher Steigerung beträgt diese 25 bis 39 mg%, also etwa in der Breite wie bei Hepatopson.

Undeutliche Steigerungen zeigen die Versuche 1, 6 und 10. Davon zeigt Versuch 1 eine Steigerung um 28 mg%, wurde aber nicht als beweisend angesehen, weil schon am Tag vorher bei dem Nüchternversuch eine geringe Steigerung auftrat. Doch ist eine Steigerung um 28 mg% recht beträchtlich und vielleicht auf die Hemostragabe zu beziehen. In Versuch 6 und 10 zeigt sich wieder eine „verzögerte Wirkung", und zwar bei Versuch 6 mit einer gewaltigen Steigerung nach 2 Stunden, bei Nr. 10 mit einer geringen nach 3 Stunden. Die verzögerte Wirkung bei Versuch 6 kann auf einem Versuchsfehler beruhen: bei der Injektion wurde intrakutan statt intramuskulär gespritzt, was die Resorption erst so spät zustande kommen ließ. Versuch 10 könnte als Steigerung gelten, weil die Nüchternkurve einen jähen Blutzuckerabfall zeigt, der zu der Kurve nach Hemostra in starkem Kontrast steht.

3 Versuche, Nr. 4, 8 und 9, zeigen gar keine Steigerung. In Versuch 4 ist die Nüchternkurve der Hemostrakurve etwa parallel: beidesmal zuerst ein kleiner Anstieg, dann ein rapider Abfall. Demnach hat das Präparat hier gar keine Wirkung gehabt. Ebenso sehen in Versuch 8 beide Kurven einander ähnlich. In Versuch 9 tritt nach Hemostra eine Blutzuckersenkung auf. Auf den Leerversuch wurde hier verzichtet: Er sollte am 2. Tage ausgeführt werden, erübrigte sich aber, da ja bereits klarlag, daß keine Steigerung auftrat.

Der durchschnittliche Erfolg der Injektion von Hemostra zeigt bei Auswertung aller Kurven, auch der mit Senkung, eine Steigerung um durchschnittlich 16,5 mg%. Diese Durchschnittszahl liegt aber allzusehr der Grenze der Schwankungsbreite angenähert, um bindende Schlüsse daraus ziehen zu können.

Zusammenfassend läßt sich zu der dritten Versuchsreihe also sagen: Der Einfluß der antianämisch wirksamen Aminosäuren auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens ist durchaus nicht so deutlich wie der von Leberpräparaten. Doch scheint eine gewisse Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch solche Aminosäuren vorzuliegen. Die Blutzuckersteigerungen treten jedenfalls unregelmäßig auf.

4. Untersuchungen mit Hemostra am Menschen.

Wegen der wenig eindeutigen Ergebnisse im Kaninchenversuch beobachteten wir die Wirkung von Hemostra am Menschen. Hier gestalteten sich die Untersuchungen insofern einfacher, als der Blutzuckerspiegel längst nicht so schwankend ist als beim Kanin-

chen. So erübrigte sich die „Nüchternkurve", wir brauchten nur die Wirkung am nüchternen Patienten über einige Stunden zu verfolgen. Unsere Versuche fielen denn auch entsprechend aus, und zwar wohl nach der negativen Seite. Dies zeigt

Tabelle IV.

Name	Diagnose	Blutzucker in mg%							
		nücht.	Bemerkung	½	1	1½	2	3	Std.
L.	multiple Sklerose	97	5 ccm Hemostra	109	105	102	99	85	
P.	Arterio-sklerose	98	5 ccm Hemostra	105	103	98	89	89	
Sch.	Ulcus ventr.	95	5 ccm Hemostra	99	99	86	93	93	
A.	Arterio-sklerose	93	5 ccm Hemostra	102	119	105	103	104	
Schm.		77	5 ccm Hemostra	79	90	77	73	79	
K.		96	5 ccm Hemostra	105	98	96	91	91	

Außerdem stellten wir eine Kurve aus den Mittelwerten dar (siehe Kurve II im Anhang).

Sie zeigt, daß der mittlere Anstieg nach Hemostra kaum die Grenze überschreitet, die wir als normale Schwankungsbreite ansehen. Es kommt dies Resultat hauptsächlich dadurch zustande, daß von den 6 Kurven eine einen deutlichen Anstieg zeigt. Woran dies gelegen war, wissen wir nicht zu erklären.

Immerhin fällt eines auf: wir sehen bei allen Versuchen eine **Tendenz** zum Anstieg, und manchmal liegen die Werte hart an der Grenze der Schwankungsbreite. Wir sind uns im Zweifel, wie wir das zu bewerten haben. Wir können es so auffassen, daß die Aminosäuren doch einen ganz geringen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel haben. Andererseits zogen wir aber als wahrscheinlicher in Erwägung, ob nicht die Tatsache der Injektion selbst eine Blutzuckersteigerung zu verschulden geeignet war. Wir wissen von der Fesselungshyperglykämie der Tiere her und durch Versuche am Menschen in besonderen Affektlagen (zitiert [5]), daß der Blutzuckerspiegel auch von psychisch-nervösen Vorgängen abhängig ist und können uns sehr wohl denken, daß der Stich der Injektionsnadel neben der durch den ganzen Versuch veränderten Affektlage kleine Blutzuckersteigerungen hervorruft.

Zusammenfassung: Hemostra hat auf den Blutzuckerspiegel des Menschen keinen oder nur geringen Einfluß.

Theoretische Erörterungen.

Wir fanden

1. Leberpräparate steigern beim Kaninchen den Blutzucker.
2. Beim Kaninchen wird die Wirkung von Lävulosegaben auf den Blutzucker durch Leberpräparate nicht gesteigert.
3. Tryptophan und Histidin zeigen am Kaninchen in antianämisch wirksamer Dosis einen geringen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel.
4. Am Menschen läßt sich ein deutlicher Einfluß dieser Aminosäuren auf den Blutzucker nicht feststellen.

Wir legten uns deshalb folgende Fragen vor:

1. Wie kommt die Blutzuckersteigerung durch injizierbare Leberextrakte zustande?
2. Warum kommt die erhöhte Wirkung der Lävulosegabe bei gleichzeitiger Lebergabe am Kaninchen nicht zustande?
3. Welche Wirkung haben Tryptophan und Histidin auf den blutbildenden Apparat? Sind diese Aminosäuren im Hepatopson enthalten?
4. Antianämische und Blutzucker-Wirkung des Leberpräparates, ihre Beziehungen zueinander und klinische Auswertung der Ergebnisse.

1. Wie kommt die Blutzuckersteigerung durch injizierbare Leberextrakte zustande?

A. Mobilisation.

Wir kennen verschieden bedingte Blutzuckersteigerungen. Die erste ist die alimentäre: Ein direktes Überangebot von Kohlehydraten an die Leber, die langsamer den Glykogenaufbau leisten kann. Eine solche alimentäre Wirkung wäre möglich bei großen Lebermahlzeiten durch das in der Leber enthaltene Glykogen, das dann als alimentärer Reiz wirkt. In Wirklichkeit wirkt perorale Lebergabe aber blutzucker**senkend,** wegen der Wirkung der Gallensäuren, auf die wir später zu sprechen kommen. Bei

unsern Versuchen scheidet jedenfalls die direkte alimentäre Wirkung aus. Die Dosis von 1—3 ccm Leberextrakt enthält keinesfalls in wirksamer Menge Kohlehydrate, um einen alimentären Blutzuckeranstieg zu bewirken.

Die zweite Art der Wirkung auf den Blutzuckerspiegel ist die **hormonale.** Um eine solche handelt es sich zweifellos bei den injizierbaren Leberextrakten, und zwar kann es dabei eine direkte und eine indirekte Beeinflussung sein. Wir wollen unter direkter Wirkung verstehen, daß das Hormon in dem Leberpräparat selbst enthalten ist. Wäre dies der Fall, so müßte die Höhe der Dosis mit der Höhe der Steigerung in direktem Verhältnis stehen. Denn wir können uns keinen direkt wirksamen Stoff denken, der nicht **dosierbar** ist. Wir stellten nun in unseren Versuchen das Gegenteil fest: die Höhe der Steigerung ist von der Dosis des Leberpräparates weitgehend unabhängig. Dies kann uns als Beweis gelten, daß es sich um die andere Art der hormonalen Wirkung handelt, um die indirekte Wirkung, die **Mobilisation.** Wir nehmen also an, daß das Leberpräparat mobilisierend wirkt, und zwar in dem Sinne, daß ein blutzuckersteigerndes Inkret durch den qualitativen Reiz des Leberpräparates ausgeschüttet wird ohne Rücksicht auf die Dosis.

Im weiteren Verlauf unserer Erörterungen ist zu erwägen, welcher Stoff bzw. welches Hormon durch das Leberpräparat mobilisiert wird.

B. Adrenalin.

Das Nächstliegende ist es, für eine Blutzuckersteigerung auf indirekt hormonalem Weg das Adrenalin verantwortlich zu machen.

Gleichzeitige Untersuchungen von Büttner und Kabel[6]) haben aber gezeigt, daß die Blutzuckersteigerung nach Leberpräparaten durch Adrenalin-Ausschaltung nicht verhindert wird. Die Versuche wurden gemacht am nebennierenexstirpierten Kaninchen und nach Ausschaltung des ganzen Adrenalinapparates durch Morphininjektionen. Sie fielen durchweg eindeutig aus. Auch wurde von Büttner und Kabel eine Nebennierenwirkung dadurch ausgeschlossen, daß sie nach Injektion von Leberpräparaten **keine** Blut**druck**steigerung feststellen konnten. Mithin ist eine reaktive Adrenalinausschüttung, gleich welcher Art und wo einsetzend (zentral oder am Sympathikus peripher) ausgeschlossen.

C. Andere blutzuckersteigernde Hormone.

Mit der Ausschließung des Adrenalins als blutzuckersteigerndem Agens sind die Möglichkeiten hormonaler Beeinflussung keineswegs erschöpft. Wir kennen noch andere ähnlich wirkende Stoffe.

So ist eine solche Wirkung bekannt von den Hormonen der Schilddrüse und der Hypophyse. In neuerer Zeit endlich ist umfangreiche Literatur erschienen über die sogenannte „initiale Insulinhyperglykämie", und auch da handelt es sich um einen Stoff, der blutzuckersteigernd wirkt, ohne mit dem Adrenalin identisch zu sein. Da die Erfahrungen bei der Beforschung der „initialen Insulinhyperglykämie" für unsere Erwägungen von großem Wert sind, sei hier näher darauf eingegangen.

Bürger und Kramer[7]) wiesen zuerst darauf hin, daß nach Insulininjektion der Hypoglykämie eine Blutzuckersteigerung vorausgeht. In einer großen Anzahl von Versuchen fanden sie immer wieder das gleiche Ergebnis. Die Steigerung war noch stärker bei intraportaler Verabreichung des Insulins, außerdem war die Höhe der Steigerung abhängig vom Glykogengehalt der Leber und blieb nach Ausschaltung des Leberkreislaufes aus. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß es sich um eine direkt glykogenolysierende Wirkung auf die Leber handele. Die Erfahrungen von Bürger und Kramer erregten berechtigtes Aufsehen und führten zur Nachprüfung ihrer Versuche durch eine Reihe von Autoren. Außerdem beschäftigten sie sich selbst immer wieder mit der näheren Beforschung dieser „paradoxen" Erscheinung.

Wichels und Lauber[8]) konnten durch eine besondere Versuchsanordnung, durch wiederholtes Aufpfropfen von Insulingaben auf die initiale hyperglykämische Phase, enorme Blutzuckersteigerungen, einen „Insulindiabetes", hervorrufen. Sie fanden Abhängigkeit der Steigerung von der Dosis des Insulins, Glykogenreichtum der Leber und Reaktionsbereitschaft des Organismus. Die Vorstellungen, die Wichels und Lauber[9]) von der „initialen Insulinhyperglykämie" hatten, waren zweierlei: entweder es handle sich um einen hormonalen antagonistischen Reiz auf die Nebennieren und andere blutzuckersteigernde Organe, oder es seien Beimischungen oder Verunreinigungen im Insulin, die steigernd wirkten. Die erste Möglichkeit wurde eingeschränkt: Die „initiale Insulinhyperglykämie" trat auch am nebennierenlosen Tier auf; dazu wurde den Tieren noch die Schilddrüse exstirpiert, und wieder trat nach Insulin eine Steigerung auf. Doch konnten sie daneben auch Adrenalinwirkungen (Pupillenerweiterung usw.) feststellen, so daß sie annahmen, daß diffus hormonale Reaktionen auf Insulininjektion erfolgten. Bürger und Kramer[10]) fanden dann auch, daß Nebennierenexstirpation die Hyperglykämie nach Insulin nicht verhindert und schlossen endgültig eine Adrenalin-Reaktion aus. Schon vorher[11]) hatten sie durch direkte Versuche festgestellt, daß die Blutzuckersteigerung der Glykogenverarmung der Leber parallel ging.

Den Tatsachen näher kam dann Bürger[12]) mit der Entdeckung, daß mit den üblichen Handelsinsulinen auch dann eine Blutzuckersteigerung zu erzielen war, wenn das Insulin selbst durch halbstündiges Erhitzen auf 96 Grad mit n/200 Sodalösung inaktiviert, d.h. zerstört war. Daraus schlossen sie auf andere, in den Fabrikpräparaten enthaltene blutzuckersteigernde Stoffe. Es gelang ihnen dann auch die endgültige Klärung[13]). Während sie die initiale Hyperglykämie bei den Trockeninsulinen fast aller Firmen fanden, zeigte das kristallinische Insulin von Abel diese Wirkung nicht. Damit war der Beweis erbracht: Die sogenannte „initiale Insulinhyperglykämie" ist **keine Insulin**hyperglykämie. In den Handelsinsulinen ist aus dem Pankreas zugleich mit dem Insulin ein anderer Stoff, der den Blutzucker steigert, extrahiert, mit anderen Worten, das Pankreas bildet selbst einen dem Insulin antagonistischen Stoff.

Schon Greevenstuk und Laqueur[14]) nennen in ihrem grundlegenden Insulin-Buch ein Anti-Insulin, das in den Abfallsfraktionen des Insulins enthalten ist. Meyer-Bisch, Bock und Wohlenberg[15]) fanden blutzuckersteigernde Stoffe auch im äußeren Pankreassekret. Das von ihnen benutzte Sekret wirkte allerdings auch stark toxisch. Ihre Beobachtungen zeigten außerdem ein völlig verschiedenes Verhalten der Kaninchen dem Sekret gegenüber, je nachdem sie sauer oder alkalisch ernährt waren. Sie fanden am alkalisch ernährten Kaninchen Blutzuckersenkung, am sauer ernährten Steigerung, und schlossen daraus und aus älteren Erfahrungen auf ein Vorwiegen der Insulinwirkung im alkalischen Milieu, wogegen das „Anti-Insulin" im sauren Milieu stärker wirkt. Jedenfalls scheint es nach ihren Versuchen möglich, daß das im Pankreas gebildete „Anti-Insulin" ganz oder teilweise mit dem äußeren Sekret ausgeschieden wird.

Die Geschichte der initialen „Insulinhyperglykämie" lehrt uns also, daß man mit der Beurteilung von hormonalen Wirkungen, besonders von antagonistischen Vorgängen, außerordentlich zurückhaltend sein muß.

So sind auch Gänßlens[1]) ursprüngliche Vorstellungen über die Wirkung seines Leberpräparates auf den Blutzucker mit der Klärung der „initialen Insulinhyperglykämie" hinfällig bzw. korrektionsbedürftig. Er spricht in seinem ersten Bericht über sein Extrakt von dessen insulinähnlicher Wirkung, weil er eine Glykogenverarmung der Leber fand. Unsere Versuche haben aber gezeigt, daß die Wirkung des Leberpräparates gerade eine der des Insulins entgegengesetzte ist; die einzige an Insulin erinnernde Wirkung ist die der eintretenden Gewichtszunahme, die auch zu Gänßlens Erwägungen den Anlaß gab. Insulin macht eben keine Glykogenverarmung der Leber, sondern die im Handelsinsulin enthaltenen anderen Stoffe.

Hier sei bemerkt, daß Gänßlens Ergebnisse auch dadurch weniger verwertbar sind, daß sein Leberextrakt Eiweiß enthält oder zumindestens enthielt (Koch- und Sulfosalyzilprobe +). In neueren Veröffentlichungen führt er[26]) selbst die zuerst erzielten Blutzuckersteigerungen auf den Eiweißgehalt des Campolons zurück. Wir glauben aber durch Büttners Versuche und unsere vorne angeführten Ergebnisse sicher zu sein, daß es nicht das Eiweiß allein ist, das die Steigerung verursachte. Das von uns benutzte Präparat ist völlig eiweißfrei. Jedenfalls aber bleiben Versuche undurchsichtig, in denen durch parenterale Verabreichung von körperfremdem Eiweiß ein unspezifischer und unkontrollierbarer Reiz gesetzt wurde.

Es treten uns bei jedem neuen Schritt in der Hormonforschung neue Möglichkeiten entgegen. Es scheint, daß die Zahl der Hormone größer ist, daß die zweifellos vorhandenen antagonistischen Ausgleichswirkungen viel komplizierter sind, als man annimmt. So haben wir in dem „Anti-Insulin" des Pankreas wieder ein dem Adrenalin nebengeordnetes Inkret vor uns, das bei der uns beschäftigenden Wirkung des Leberpräparates berücksichtigt werden muß, weil man an seine Mobilisierung denken könnte. Es liegt ja auch ein in mancher Hinsicht dem unseren ähnliches Resultat vor, nämlich was die Höhe der Steigerung betrifft, die sich bei der Wirkung des „Anti-Insulins" in der gleichen Schwankungsbreite zeigte, wie auch in der Unabhängigkeit vom Adrenalin.

Der experimentellen Ausschaltung der Mobilisierung dieses Pankreas-Anti-Insulins stellten sich jedoch große Schwierigkeiten entgegen. Es müßten schon Versuche mit Leberpräparaten am pankreasexstirpierten Tier gemacht werden. Deren Beurteilung wäre aber sehr schwer. Wir müßten durch Insulinmedikation den Exitus der Versuchstiere hintanhalten und bekämen dadurch verwischte Resultate. Denn man kann, selbst bei regelmäßiger Insulinverabreichung, einer Blutzuckersteigerung am pankreaslosen Tier nicht ansehen, wieweit sie medikamentös bedingt ist und wieweit Ausfallserscheinungen vorliegen. Das ergibt sich vor allem aus der nicht eindeutigen Funktion des Pankreas, das sowohl Insulin wie auch „Anti-Insulin" bildet.

Wir müssen deshalb bei unseren Betrachtungen mehr von der positiven Seite ausgehen, müssen versuchen, Tatsachen zu finden, die uns direkt auf eine andere Art der Wirkung hinweisen.

D. Wird ein Hormon in der Leber selbst mobilisiert?

Verschiedene Forschungsergebnisse der neueren Zeit von Büttner und anderen Autoren weisen uns auf einen Vorgang in der Leber selbst hin.

Unsere Vorstellungen über die physiologische Bedeutung der Leber sind ja noch recht umstritten. Schwierigkeiten macht vor allem die Mannigfaltigkeit der Aufgaben, die die Leber erfüllt, als Organ, das für die Stoffwechselvorgänge fast aller Nährstoffe eine Bedeutung hat. Zur Prüfung der verschiedenen Funktionen der Leber werden immer mehr und differenziertere Methoden angegeben. In einem kürzlich gehaltenen Referat bespricht Weicker[16]) eine große Anzahl von Methoden, nicht nur zur Prüfung des Stoffwechsels der Kohlehydrate, sondern auch der Fette und Eiweißkörper. Am ältesten sind die Kohlehydrat-Stoffwechsel-Prüfungen. Aber gerade die große Anzahl der Prüfungsmethoden zeigt, daß eine ideale noch nicht gefunden ist und daß hier große Schwierigkeiten vorliegen. Von den uns hier interessierenden Kohlehydrat-Stoffwechselprüfungen hat sich an der Medizinischen Klinik Gießen bis jetzt die Lävulosebelastung nach Heinicke und Peters[17]) noch am besten bewährt.

Die Rolle der Leber im Kohlehydratstoffwechsel ist noch bekannter als ihre Funktion beim Abbau und Aufbau der Eiweißkörper und im Fettstoffwechsel. Zweifellos bilden die Vorgänge in der Leber einen Hauptanteil des ganzen Kohlehydratstoffwechsels. Denn nach Leberexstirpation (Minkowski) tritt eine fortschreitende, zum Tode führende Verarmung des Blutes an Zucker auf. Völlig geklärt ist auch die Tatsache der Glykogenspeicherung und Glykogenolyse und deren Abhängigkeit von Insulin und Adrenalin. Wenn wir in dem folgenden hypothetisch der Leber noch eine besondere innersekretorische Funktion zuschreiben wollen, so wäre daran, das sei zunächst gesagt, nichts überraschendes, wenn wir z. B. an die oben erwähnte Bildung von Anti-Insulin im Pankreas denken. Es scheint uns auf Grund verschiedener Tatsachen möglich, daß in der Leber auch ein blutzuckersteigerndes Inkret gebildet wird. Wäre dies der Fall, dann hätten wir uns die blutzuckersteigernde Wirkung der Leberpräparate mit Wahrscheinlichkeit so vorzustellen, daß dies Inkret durch die Leberpräparate mobilisiert wird.

Es waren Versuche mit Gallensäuren und die Erfahrungen bei der Organtherapie der Leber- und Gallenkrankheiten, die uns auf die Hypothese eines solchen Vorgangs in der Leber brachten. Wir lassen nun zuerst die Tatsachen selbst sprechen, um danach erst Für und Wider zu erwägen.

Es könnte unseren Resultaten widersprechend scheinen, daß Leber peroral umgekehrt wirkt wie injiziertes Leberextrakt. Perorale Lebergabe macht eine Senkung des Blutzuckers. Blotner und Murphy (zit. 20) fanden, daß beim Diabetiker nach Lebermahlzeiten der Blutzucker weniger hoch ansteigt als nach Hack-

fleischverabreichung. Diese senkende Wirkung der peroralen Lebergabe spielte auch in der Therapie des Diabetes einmal eine gewisse Rolle. Sie hat sie heute mit der Klärung der Frage ausgespielt: Es handelt sich um eine Wirkung der Gallensäuren, und zwar üben diese einen Reiz auf den Insulinapparat des Pankreas aus.

Brugsch und Horsters (zit. 18) fanden schon 1924, daß durch Gallensäuren, peroral und parenteral beigebracht, eine Blutzuckersenkung auftrat. Weiter stellten Horsters und Rothmann[18]) fest, daß beim Diabetiker durch Gallensäuren der Anstieg nach Mahlzeiten geringer wird und vermuteten schon einen Reiz auf die funktionstüchtigen Teile des Pankreas. Denn bei schwerem Diabetes, wenn allzuviel Inselgewebe zerstört ist, blieb die günstige Wirkung aus. Endlich zeigte Horsters[19]), daß tatsächlich die „insulinähnliche" Wirkung der Gallensäuren auf einer Pankreas-Insulin-Reaktion beruht. Am pankreasexstirpierten Tier trat auf Gallensäuren **keine** Senkung auf.

Aus dieser Reizwirkung auf den Insulinapparat erklären sich auch ganz sinngemäß die anscheinend widersprechenden Befunde der verschiedenen Autoren am Diabetiker. Die Angaben von Habs[20]), Blotner und Murphy (l. c.), Gutmann und Horwitz [21]),Adlersberg und Roth[22]) lassen sich sehr wohl auf diesen gemeinsamen Nenner bringen.

Der Widerspruch zwischen peroraler und parenteraler Leberwirkung ist nur ein scheinbarer. Bei peroraler Lebergabe herrscht die senkende Wirkung der Gallensäuren vor. Die Wirkung des blutzuckersteigernden Agens, wie wir sie beim injizierten Leberextrakt sahen, tritt nicht in Erscheinung, entweder weil die Gallensäure- und damit Insulinwirkung stärker ist, oder, wahrscheinlicher, weil der fragliche steigernde Stoff im Magen zerstört wird, ähnlich wie das Insulin.

In den weiteren Ausführungen halten wir uns im wesentlichen an die Veröffentlichungen von Büttner[24]). Er kam zu den hier folgenden Resultaten gelegentlich der klinischen Prüfung des Organpräparates Cholotonon. Luetkers und Gehrke[25]) gaben 1929 das Cholotonon an, ein Präparat in Tablettenform, das gewonnen wird aus dem Ductus hepaticus communis, dem Hepaticocholedochus, Gallenblasenschleimhaut und Leberparenchym. Sie empfahlen es zunächst bei Dyscholien und Dyskinesien des Gallenapparates. Von Büttner (zit. 24) wurde dann die cholagogische Wirkung des Cholotonons direkt mit der Duodenalsonde nachgewiesen. Zugleich stellte er fest, daß die pathologisch erhöhte Blutzuckerkurve bei Leberkranken durch Cholotonmedikation herabgesetzt wurde bis zur Norm. Es fiel aber gleich auf, daß bei

schwerem Diabetes und bei vollständigem Gallengangsverschluß eine **Steigerung** der Lävulosekurve auftrat. Wegen dieser wenig eindeutigen Resultate wurde von Büttner das Cholotonon in seine einzelnen Komponenten zerlegt. Vor allem lag ihm daran, die Gallensäurewirkung auszuschalten, denn das Cholotonon enthält 12% Gallensäuren. Die nächste Versuchsreihe Büttners umfaßte deshalb Versuche

1. mit gallensäurearmem Cholotonon. Es gelang nur, den Gallensäuregehalt von 12% auf 2% herabzudrücken. Die pathologisch erhöhte Lävulosekurve bei Leber- und Gallenkrankheiten wurde auch durch dieses gallensäurearme Cholotonon **gesenkt.** Wir sind heute der Auffassung, daß auch der geringe Gallensäuregehalt (es wurde mit 3 g Präparat doch noch 0,06 g Gallensäure gegeben), zu einer Insulin-Reizwirkung ausreichte. Horsters[19]) berichtet, daß er einmal mit 0,02 g desoxycholsaurem Natrium eine deutliche Senkung beobachtete.

2. In einer zweiten Versuchsreihe wurde nachgewiesen, daß die Kurve auch dann gesenkt wurde, wenn Cholotonon ohne Extrakt aus Leberparanchym (also mit nur 3 Komponenten, s. o.) gegeben wurde. Hier liegt ohne Zweifel Gallensäurewirkung vor.

3. wurden Blutzuckerkurven aufgestellt mit dem Leberparenchymextrakt, wie es im Cholotonon enthalten ist, nur daß die Gallensäuren extrahiert wurden, und zwar diesmal so gründlich, daß mit einer Gabe von 1,5 g Leberextrakt nur schätzungsweise 0,75—1,5 **mg** Gallensäuren zugeführt wurden, eine Menge, die man wohl mit Recht als indifferent annehmen kann. Es zeigte sich mit diesem „peroralen Leberextrakt" ohne Gallensäuren **kein** Einfluß auf die normale und pathologisch erhöhte Blutzuckerkurve mit einer Ausnahme: bei vollständigem Choledochusverschluß trat eine ganz gewaltige **Steigerung** des Blutzuckers auf.

4. Versuche mit Gallensäure allein ergaben undeutliche Resultate. Es wurde Decholin (Dehydrocholsäure) gegeben, und zwar in einem Teil der Versuche 500 mg, in einem anderen 60 mg. Mit 500 mg war einige Male eine Senkung zu erzielen, auch 60 mg (dieselbe Menge wie bei der Zuführung von 3 g gallensäurearmem Cholotonon, s. o.) wirkten einmal senkend. Andererseits wurde bei **vollständigem Gallengangsverschluß** auch mit Decholin (500 mg) eine extreme **Steigerung** erzielt.

5. Beim schweren Diabetiker stellte Büttner eine außerordentlich steigernde Wirkung des komplexen Cholotonons fest. Er fand dabei nie beobachtete Steigerungen (einmal auf 730 mg% Blutzucker!). Diese lassen sich dadurch erklären, daß der Reiz der Gallensäuren auf den Insulinapparat diesen bei schwerem Diabetes rasch erschöpft, so daß bald die Insulin-Antagonisten bei weitem überwiegen.

In teilweise noch nicht veröffentlichten Versuchen fand Büttner noch folgende Ergebnisse: Zunächst, wie schon eingangs erwähnt, die Blutzuckersteigerung mit injizierbarem Leberextrakt am Menschen; dann kombinierte er das Leberextrakt mit Gallensäuren (Decholin) und fand dabei, daß die Steigerung größer wurde, ganz besonders hoch aber bei völligem Gallengangsverschluß.

Fassen wir diese Ergebnisse Büttners mit unseren Resultaten zusammen, so kommen wir zu folgendem

Schema:

a) Blutzuckersenkung
durch **Gallensäuren.**

b) Blutzuckersteigerung.

1. durch Leberpräparat . . . . . +
2. durch Leberpräparat und Decholin parenteral . . . . ++
3. durch Leberpräparat und Decholin bei vollständigem Gallengangsverschluß . . . . . +++
4. durch Decholin bei völligem Verschluß . . . . . ++

Alle diese Tatsachen deuten auf einen Vorgang in der Leber hin, vor allem die Abhängigkeit der Wirkung vom völligen Gallengangsverschluß. Eine Beeinflussung durch Gallengangsverschluß können wir uns nicht anders deuten. Die Verhältnisse in der gallengestauten Leber müssen eben ein besonders günstiges Feld schaffen für eine blutzuckersteigernde Wirkung, sei es durch direkt veränderten Chemismus, sei es auf eine mehr mechanisch zu denkende Art.

Nehmen wir hypothetisch ein blutzuckersteigerndes Hormon in der Leber an, so müssen wir uns folgende Vorstellung machen: Durch das Leberpräparat wird dieser steigernde Stoff mobilisiert, in die Blutbahn geworfen und wirkt dann glykogenolysierend. Wird gleichzeitig parenteral Gallensäure gegeben, so tritt zunächst eine choleretische Wirkung hinzu. Gallensäuren wirken galletreibend. Diese Cholerese nun scheint der Blutzuckersteigerung Vorschub zu leisten, sei es der stärkeren Mobilisation des fraglichen Stoffes, sei es der stärkeren Glykogenolyse. Wie wir uns diesen Vorgang allerdings im einzelnen vorzustellen haben, darüber läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nichts sagen.

Tritt zu dieser Mobilisation + **Cholerese** noch Gallengangsverschluß hinzu, so kommt es zu einer starken Gallenstauung. Wir können uns den dann folgenden enormen Blutzuckeranstieg damit erklären, daß der fragliche Stoff dann ins Blut in größeren Mengen übertritt und so Glykogenmobilisation bewirkt; aber auch

an einen lokal glykogenolysierenden Vorgang ist durchaus zu denken. Auf den engen Zusammenhang zwischen Gallenbildung und Blutzuckerspiegel weist ja schon die Blutzuckersteigerung mit Gallensäuren (Decholin) allein bei Verschluß hin, während sie am Normalen blutzuckersenkend wirken.

Überhaupt scheint es, daß die Gallensäurewirkung auf den Inselapparat von der Applikationsstelle abhängig ist, daß bei peroraler Verabreichung die Insulinwirkung im Vordergrund steht, während bei parenteraler Gabe die cholagoge Wirkung überwiegt. Sonst wären die starken Steigerungen mit Decholin und Leberpräparat auch ohne Verschluß nicht zu erklären, ebensowenig wie die Steigerung durch Decholin allein bei Verschluß. Vielleicht dürfen wir uns die Reizwirkung auf das Pankreas-Insulin bei peroraler Gallensäuregabe einfacher vorstellen, als es den Anschein hat, etwa als direkten Reiz über die Magen-Duodenalschleimhaut.

Es scheinen uns alle diese Vorgänge im Kohlehydratstoffwechsel vorläufig nicht anders zu erklären zu sein, als durch Annahme eines blutzuckerregulierenden Stoffes in der Leber. Jedoch sei schon hier betont, daß die bisherigen Ergebnisse noch keinen anderen Schluß zulassen, als einen hypothetischen, und als Hypothesen wollen unsere Erwägungen auch gewertet werden.

2. Warum kommt die erhöhte Wirkung der Lävulosegabe bei gleichzeitiger Lebergabe am Kaninchen nicht zustande?

Wir fanden am Kaninchen nicht die nach den Erfahrungen Büttners am Menschen erwartete größere Steigerung des Blutzuckers nach Lävulose bei gleichzeitiger Hepatopsoninjektion. Die Erklärung dafür liegt insofern nahe, als sie zweifellos bei der Lävulose gesucht werden muß. Denn wir hatten vorher schon festgestellt, daß Hepatopson beim Kaninchen genau so wirkt wie beim Menschen (1. Versuchreihe). Wir müssen also annehmen, daß die Lävulose für den Stoffwechsel des Kaninchens eine andere Bedeutung hat als beim Menschen. Darauf weist schon ein Umstand hin: beim Menschen wird jede Steigerung nach 2 g/kg Lävulose, die 30 mg übersteigt, als pathologisch betrachtet. In unsern 4 Kaninchenversuchen betrug 2 mal die Steigerung nach Lävulose allein mehr als 30 mg-%, wären also als „pathologisch erhöhte Blutzuckerkurve" anzusehen. Einmal wurde allerdings 3 g/kg Lävulose gegeben, es trat aber auch eine unverhältnismäßig höhere Steigerung (um 65 mg-%) ein, die andernteils auch mit 2 g/kg erreicht wurde. Es scheint also die Lävulosebelastungskurve für das Kaninchen ungeeignet. Sicher spielen auch noch andere Faktoren mit: bei dem langdauernden Hungerzustand der Tiere kann

ein alimentärer Reiz besonders stark wirken, auch die Beibringung der Lävuloselösung mit dem Magenschlauch kann bedeutsam sein, weil sie ein wenn auch kurzes Festhalten der Tiere erfordert. Dadurch kann sehr wohl eine der Fesselungshyperglykämie ähnliche Wirkung entstehen.

Wir sehen also, daß es eine Reihe komplizierender Umstände ist, die hier berücksichtigt werden müssen und die einzeln zu bewerten unmöglich ist. Wir müssen uns mit der Tatsache abfinden, daß Lävulose am Kaninchen anders wirkt als am Menschen.

3. Welche Wirkung haben Tryptophan und Histidin auf den blutbildenden Apparat? Sind diese Aminosäuren im Hepatopson enthalten?

Wir berichteten eingangs über die Forschungen von Fontès und Thivolle[2]) und folgten ihnen allein in ihrer Darstellung der Wirkungsweise von Tryptophan und Histidin. Inzwischen sind diese Aminosäuren in ihrer Wirkung auf den blutbildenden Apparat auch von anderer Seite nachgeprüft worden und wir können uns nun eine genauere Vorstellung davon machen. Es scheint, daß von Fontès und Thivolle die Wirksamkeit ihres Präparates doch überschätzt wurde. Ein Einfluß auf den blutbildenden Apparat ist über allem Zweifel, doch handelt es sich bei Tryptophan und Histidin wahrscheinlich **nicht** um bei der perniziösen Anämie **spezifisch** wirksame Stoffe.

Gänßlen[26]) hat bei Nachprüfung von Hemostra nicht die günstigen Resultate an perniziös Anämischen erzielen können wie beim Leberpräparat. Er stellt, ebenso wie gleichzeitige Untersuchungen von Büttner und Schlierbach[27]) fest, daß durch das Hemostra ein Reiz auf das Knochenmark ausgeübt werden muß, denn es tritt eine vermehrte Blutregeneration ein; es wurde sowohl am Menschen wie im Tierversuch starke Vermehrung der Retikulozyten (Blutkrise!) gefunden. Doch wurden trotzdem keine endgültigen Besserungen der perniziösen Anämie, weder des Blutbildes noch des Allgemeinbefindens beobachtet. Die Pathologie der perniziösen Anämie stellen wir uns so vor, daß 2 Komponenten wirksam sind: 1. vermehrter Blutzerfall, 2. gestörte Regeneration; Tryptophan und Histidin wirken demnach auf die 2. Komponente günstig ein, verhindern jedoch nicht den Blutzerfall. Wir können wohl Tryptophan und Histidin als antianämische Aminosäuren bezeichnen, doch nur im Sinne der Knochenmarkstimulation. In diesem Sinne müssen wir wohl auch die Erfolge von Fontès und Thivolle verstehen.

Bei der Leberbehandlung pflegt der Besserung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens der Perniziosakranken eine Reti-

kulozytenkrise vorauszugehen. Wir haben also beim Leberpräparat zuerst dieselbe Wirkung wie bei Hemostra. So interessiert uns einerseits das im Leberpräparat enthaltene blutzerfallverhindernde, vielleicht spezifisch gegen das Perniziosagift wirksame Agens, andererseits natürlich, ob im Leberpräparat Tryptophan und Histidin enthalten ist. Fontès und Thivolle fanden Leberpräparate nur dann klinisch wirksam, wenn sie diese Aminosäuren enthielten, so daß sie die Wertung allein davon abhängig machten.

Büttner fand in einer Reihe von Leberpräparaten, darunter Hepatopson, regelmäßig Tryptophan, zwar nicht frei, aber in gebundener Form. Eine Isolierung des Tryptophans gelang nicht. Nähere Untersuchungen über den Histidingehalt werden noch folgen. Es ergaben sich bis jetzt Unstimmigkeiten in bezug auf die Mengenverhältnisse, auf die wir gleich eingehen wollen.

Wir können die dritte Frage dahin beantworten, daß durch Tryptophan und Histidin eine Knochenmarkstimulation hervorgerufen wird. Ob die knochenmarkstimulierende Wirkung der Leberpräparate auf deren Gehalt an Tryptophan und Histidin beruht, steht noch dahin. Die Untersuchungen von Büttner über den Trockenrückstand der Leberpräparate sprechen vorläufig dagegen. Er fand in einer Tagesdosis Hepatopson 0,1 g Trockensubstanz. Dagegen sind 5 ccm Hemostra allein 0,3 g Aminosäuren, also ein mehrfaches davon enthalten. Wenn nun Tryptophan und Histidin die knochenmarkstimulierend wirksamen Stoffe im Leberpräparat wären, so gäbe es 2 Möglichkeiten: Die erste, daß zu wenig Tryptophan und Histidin im Leberpräparat enthalten wären, scheidet wegen der ausgezeichneten klinischen Wirksamkeit des Präparates aus. Die zweite wäre die, daß Fontès und Thivolle unnötig überdosieren. Dies ist nach ihren Untersuchungen nicht der Fall, denn sie fanden, daß man in hartnäckigen Fällen die doppelte Dosis anwenden mußte. Trotzdem scheint uns diese zweite Möglichkeit noch die wahrscheinlichere, sofern wir überhaupt annehmen wollen, daß es das Tryptophan und Histidin im Leberpräparat ist, das die regeneratorische Wirkung entfaltet.

4. Antianämische und Blutzucker-Wirkung des Leberpräparates. Ihre Beziehung zueinander und klinische Auswertung der Ergebnisse.

Wir konnten im Tierversuch und am Menschen mit Hemostra bei weitem nicht die Blutzuckerwirkungen erzielen wie mit dem Leberpräparat. Besonders die Ergebnisse am Menschen zeigen dies, weil sie eindeutiger und gleichmäßiger sind. Der Einfluß der Aminosäuren auf den Blutzucker war undeutlich und ungleichmäßig. Wir können, wenn wir den regelmäßigen und deutlichen

Einfluß der Leberpräparate daneben halten, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sagen, daß die **Kohlehydrat**wirksamkeit der Leberextrakte nicht auf ihrem Gehalt an Tryptophan und Histidin beruht. Denn wirksame Stoffe müßten ohne Ballaststoffe gleichmäßiger wirken.

Eine andere Frage ist die, ob etwa der spezifisch blutzerfallverhindernde Stoff, der ja im Leberpräparat enthalten sein muß, sofern es klinisch wirksam ist, etwa mit dem blutzuckersteigenden Agens identisch ist. Darüber kann vorläufig nichts gesagt werden, schon deshalb, weil über die Natur dieses Stoffes noch nichts bekannt ist.

Duesberg und Koll[28]) beschäftigten sich in neuerer Zeit mit der Fraktionierung der Leber zur Feststellung des antianämisch wirksamen Prinzips. Sie konnten nachweisen, daß durch antianämisch wirksame Fraktionen Methämoglobin in vitro gebildet wird. Verschiedene Fraktionen erwiesen sich als verschieden stark methämoglobinbildend. Es gelang auch die Fraktionierung einer eiweißfreien, ziemlich stark methämoglobinbildenden Substanz, die sich an einem Fall von perniziöser Anämie als wirksam erwies (Retikulozytenkrise und Besserung von Blutbild und Allgemeinbefinden). Duesberg und Koll nehmen an, daß es sich um katalysatorische Vorgänge handelt, denn dieselbe Menge Leberextrakt reicht für mehrmalige Methämoglobinbildung aus. Über die chemische Zusammensetzung der Leberfraktionen herrscht noch keine Klarheit.

Zu den Untersuchungen von West und Houwe (zit. 26), die aus der Leber einen kristallinischen Stoff gewannen, dem sie die spezifische Wirksamkeit bei perniziöser Anämie zuschreiben, meint Gänßlen[26]), es stehe noch zu erwarten, ob sie sich als richtig erwiesen. Denn er fand, daß der Trockenrückstand einer Tagesdosis seines Präparates nur ein Teil derjenigen Menge kristallinischer Substanz ist, die zur Erzeugung eines Retikulozytenanstiegs notwendig ist.

Wieweit die Blutzuckerwirksamkeit der Leberpräparate in der Forschung eine Rolle zu spielen hat, sei dahingestellt. Es muß sich noch herausstellen, ob etwa das antianämische Prinzip (im Sinne der **spezifischen** Wirksamkeit!) mit dem blutzuckersteigernden identisch ist. Dies scheint uns nicht sehr wahrscheinlich. Immerhin fällt ja auf, daß alle klinisch wirksamen Leberextrakte auch blutzuckersteigernd wirken. Für die Klinik kann jedenfalls diese doppelte Wirkung von großem Nutzen sein. Es wäre möglich, daß beide Stoffe zwar nicht identisch wären, daß sie aber doch gewissermaßen aneinander gekoppelt wären: Dann könnte uns die Blutzuckerwirksamkeit als Test dienen für die antianämische

Wirkung eines Leberpräparates. Damit wären mühsame und langwierige klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von zu prüfenden Präparaten hinfällig; wir könnten sozusagen am Krankenbett uns davon überzeugen, ob wir mit dem jeweiligen Präparat wirksame Therapie treiben oder nicht.

Wir sind am Ende unserer Erörterungen, und müssen feststellen, daß die Ausbeute unserer Versuche und der Literatur ausgiebig, aber wenig eindeutig war. Noch liegen fast alle Vorgänge bei der Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberpräparaten mehr oder weniger im Dunkeln. Wir versuchten, von einer nicht ganz gewöhnlichen Seite an das Thema heranzutreten, von der des Kohlehydratstoffwechsels. Wenn wir nicht direkt dem Kern näher gekommen sind, so lag das an der Schwierigkeit des Themas und an den allzu eng gezogenen Grenzen unseres bisherigen Wissens. Wenn unsere Versuche und Schlüsse zu weiterer erfolgreicher Arbeit Anregung geben, so ist ihr Zweck erfüllt.

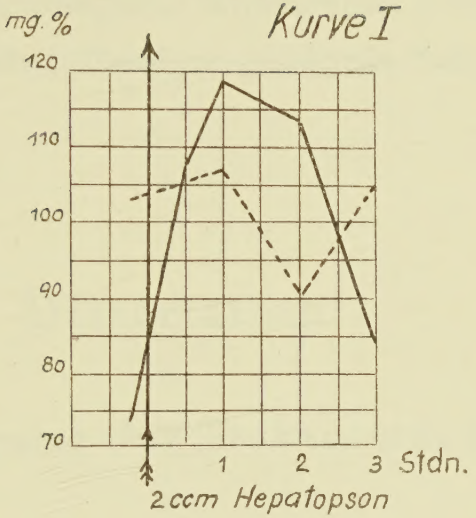
Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. Voit spreche ich für die Überlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus. Herrn Privatdozent Dr. Büttner bin ich zu großem Dank verpflichtet für seine wertvollen Anregungen und die bereitwillige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

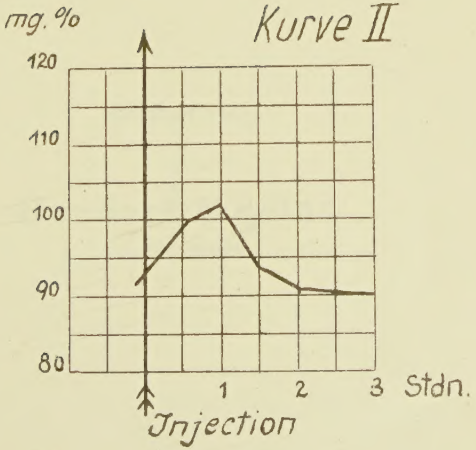
Literaturverzeichnis.

1. Gänßlen: Kl. Wochschr. 1930, S. 2099.
2. Fontès u. Thivolle: Le sang 1930, Bd. 4 Nr. 6 Seite 658—730.
3. Büttner: Kli. Wochschr. 1932 (im Druck).
4. Basiliou u. Zell: Biochem. Z. Bd. 238.
5. Wilder: Ztbl. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 56 Seite 16 ff.
6. Büttner u. Kabel: Kli. Wochschr. 1932 (im Druck). Kabel: (Dissertation 1932).
7. Bürger u. Kramer: Z. exp. Med. Bd. 65 S. 487.
8. Wichels u. Lauber: Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 114, S. 20.
9. Wichels u. Lauber: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 114, S. 27.
10. Bürger u. Kramer: Z. exp. Med., Bd. 69 S. 57.
11. Bürger u. Kramer: Z. exp. Med. Bd. 67 S. 441.
12. Bürger: Kli. Wochschr. 1931 S. 351.
13. Bürger u. Kramer: Arch. f. exp. Path. Bd. 156 S. 1.
14. Grevenstuk u. Laqueur: Das Insulin, Bergmann, München 1925, Seite 244.
15. Meyer-Bisch, Bock u. Wohlenberg: Arch. exp. Path. Bd. 136, S. 185.
16. Weicker: D. med. Wochschr. 1931, S. 2179.
17. Heinicke u. Peters: Kli. Wochschr. 1930, S. 1356.
18. Horsters u. Rothmann: Arch. f. exp. Path. Bd. 142, S. 261.
19. Horsters: Z. exp. Med., Bd. 66, S. 129.
20. Habs: Kli. Wochschr. 1931, S. 935.
21. Gutmann u. Horwitz: Kli. Wochschr. 1931, S. 591.
22. Adlersberg u. Roth: Arch. exp. Path. Bd. 121, S. 131.
23. Mahncau u. Bertram: Kli. Wochschr. 1931, S. 486.
24. Büttner: Kli. Wochschr. 1931, Nr. 17.
25. Luetkers u. Gehrke: M. med. Wochschr. 1929, S. 1035.
26. Gänßlen: D. med. Wochschr. 1931, S. 1926.
27. Büttner u. Schlierbach: Kli. Wochschr. 1932 (im Druck). Schlierbach: Dissertation 1932.
28. Duesberg u. Koll: Arch. exp. Path. Bd. 162, S. 296.

Lebenslauf.

Am 10. September 1908 wurde ich, Andreas Lucius, als Sohn des Pfarrers Julius Lucius und seiner Ehefrau Marie, geb. Kissner, im Forsthaus bei Echzell geboren. Von Ostern 1914 bis Ostern 1921 war ich Schüler des Knabeninstitutes Lucius, Forsthaus bei Echzell. Dann besuchte ich die Augustinerschule (Gymnasium) Friedberg (Hessen) und legte dort Frühjahr 1926 die Reifeprüfung ab. Ich studierte Medizin, und zwar die vorklinischen Semester in Leipzig, wo ich im Frühjahr 1928 die ärztliche Vorprüfung bestand. In meinen klinischen Semestern studierte ich in Leipzig (S.S. 1928), Berlin (W.S. 1928/29 — W.S. 1929/30) und Gießen (S.S. 1930 und W.S. 1930/31). Am 5. Juni 1931 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung in Gießen. Vom 22. Juni bis 22. Oktober 1931 war ich Medizinalpraktikant an der Med. Univ.-Klinik Gießen. Seit dem 1. November 1931 bin ich als Medizinalpraktikant an der Univ.-Nervenklinik Gießen tätig.


mg. %
Kurve I
120
110
100
90
80
70
1
2
3 Stdn.
2 ccm Hepatopson


mg. %
Kurve II
120
110
100
90
80
1
2
3 Stdn.
Injection